

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA DE LA SELVA

FACULTAD DE ZOOTECNIA

Departamento Académico de Ciencias Pecuarias



TÍTULO

**EFFECTO DE LA NORFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DE *Salmonella*
ssp. EN CUYES**

TESIS

Para optar el título de:

INGENIERO ZOOTECNISTA

CYNTHIA DENITA ALEGRÍA LOVERA

Promoción 2006 - II

“Antonio Brack Egg”

Tingo María - Perú

2008

L70

A37

Alegria Lovera, Cynthia D.

Efecto de la Norfloxacin en el Tratamiento de Salmonella sp. En Cuyes.
Tingo María, 2007

57 h.; 4 cuadros; 3 fgrs.; 19 ref.; 30 cm.

Tesis (Ing. Zootecnista) Universidad Nacional Agraria de la Selva,
Tingo María (Perú). Facultad de Zootecnia.

SALMONELLA SP / NORFLOXACINA / TRATAMIENTO / CUYES /

METODOLOGÍA / CONTROL / TINGO MARÍA / RUPA RUPA /

LEONCIO PRADO / HUÁNUCO / PERÚ.



UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA DE LA SELVA
FACULTAD DE ZOOTECNIA
Av. Universitaria Km. 2 Teléfono: (062) 561280
TINGO MARÍA

"Año de las Cumbres Mundiales del Perú"

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los que suscriben, Miembros del Jurado de Tesis, reunidos con fecha 21 de diciembre del 2007, a horas 7:00 p.m., para calificar la tesis titulada:

EFEECTO DE LA NORFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DE *Salmonella ssp.* EN CUYES.

Presentada por la Bachiller **Cynthia Denita ALEGRÍA LOVERA**; después de haber escuchado la sustentación y las respuestas a las interrogantes formuladas por el Jurado, se declara aprobada con el calificativo de "MUY BUENO"

En consecuencia, la sustentante queda apta para optar el **TÍTULO DE INGENIERO ZOOTECNISTA**, que será aprobado por el Consejo de Facultad, tramitándolo al Consejo Universitario para la otorgación del título, de conformidad con lo establecido en el Artículo 95, inciso "I" del Estatuto de la Universidad Nacional Agraria de la Selva.

Tingo María, 18 de enero del 2008

Ing. WAGNER VILLACORTA LÓPEZ
Presidente



Méd. Vet. JORGE TURPO CCALCINA
Miembro

Ing. JUAN CHOQUE YICACALA
Miembro

Méd. Vet. LIZANDRO TAFUR ZEVALLOS
Miembro

DEDICATORIA

A **DIOS**, mi padre amado, por haberme brindado la existencia y dotarme de inteligencia y salud, por su protección y su gran amor que me demuestra en cada instante de mi vida.

A mis amados padres **RUSBEL ALEGRÍA GUEVARA** y **SUSANA LOVERA ARELLANO**, que con su amor, cariño, comprensión y confianza supieron inculcarme en mí principios de superación, valores y educación.

A mi hermano **RUSBEL JOSUÉ**, por su amor, comprensión y por los momentos inolvidables que vivimos juntos.

A mis abuelos **TEMISTOCLES** y
DENITA, por su amor incondicional,
porque formaron parte de mi
formación como persona.

A mi tía **TULITA ALEGRÍA**
GUEVARA, por su apoyo
incondicional en mi formación como
profesional.

AGRADECIMIENTOS

El autor hace constar un sincero y merecido agradecimiento:

- A la UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA DE LA SELVA, mi alma mater, institución que me acogió y me formó como profesional al servicio y desarrollo del país.
- A la FACULTAD DE ZOOTECNIA; docentes, alumnos y trabajadores, que me brindaron enseñanzas, consejos y una sincera amistad.
- Al Med. Vet. Lisandro Tafur, asesor de la presente tesis, por su colaboración y amistad.
- Al Ing. Marco Rojas Paredes, Ing. Wagner Villacorta, Ing. Tomas Menacho; Ing. Miguel Pérez; por sus consejos y su apoyo incondicional en mi formación académica.
- A mis compañeros Ronald, Eduard, Ángel, Heiner, Ramelo, Jonnhy, Rómulo, Christian, Teddy, .
- A mis amigos Percy Vargas, Jordan, Alex, Rocío, Félix, Ivinka, Kelly, Rocío P., Karina, Welinton, Karin, Ericson, Raúl, Edson, Andrea, Fiorela, Ricardo, Gisela, Vilma F., María D., Maria L., Maira, Keilly, Brenda, Luis Angel, Roberto, Liz, Marlene, Miney, Estela.

ÍNDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	04
2.1. Generalidades del cuy.....	04
2.2. Salmonelosis en cuyes.....	04
2.2.1. Generalidades de la salmonelosis.....	04
2.2.2. Agente etiológico de la salmonelosis.....	06
2.2.3. Epidemiología de la salmonelosis.....	07
2.2.4. Patogenia de la salmonelosis.....	07
2.2.5. Signos clínicos de la salmonelosis.....	08
2.2.6. Tratamiento de la salmonelosis.....	09
2.2.7. Política sanitaria preventiva de la salmonelosis.....	09
2.2.8. Control de la salmonelosis.....	10
2.3. Norfloxacin.....	10
2.3.1. Generalidades de la norfloxacin.....	10
2.3.2. Química de la norfloxacin.....	11
2.3.3. Farmacocinética de la norfloxacin.....	11
2.3.4. Usos de la norfloxacin.....	13
2.3.5. Mecanismos de acción de la norfloxacin.....	14
2.3.6. Vía de eliminación de la norfloxacin.....	15

2.3.7. Mecanismo de resistencia de la bacteria frente a la norfloxacin.....	16
2.3.8. Contraindicación de la norfloxacin.....	16
2.3.9. Precauciones en el uso de la norfloxacin.....	18
2.3.10. Estudios clínicos realizados con el uso de la norfloxacin...	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
3.1. Lugar y fecha de ejecución del trabajo de investigación.....	23
3.2. Tipo de investigación.....	23
3.3. Animales.....	24
3.4. Instalaciones.....	24
3.5. Manejo.....	24
3.6. Metodología del trabajo de investigación.....	25
3.6.1. Obtención de la bacteria <i>Salmonella</i> sp.	25
3.6.2. Fases del experimento.....	25
a. Fase I: Efecto comparativo, In Vitro, de la norfloxacin.....	25
b. Fase II: Efecto, In Vitro, de la norfloxacin en diferentes concentraciones.....	26
c. Fase III: Efecto, In Situ, de la norfloxacin al 1% en cuyes infectados con <i>Salmonella</i> sp.	27
3.7. Variable independiente.....	28
3.7.1. Fase I.....	28
3.7.2. Fase II.....	28

3.7.3. Fase III.....	29
3.8. Tratamientos.....	29
3.8.1. Fase I.....	29
3.8.2. Fase II.....	29
3.8.3. Fase III.....	29
3.9. Croquis de distribución de los tratamientos.....	30
3.9.1. Fase I.....	30
3.9.2. Fase II.....	32
3.9.3. Fase III.....	33
3.10. Análisis estadístico.....	34
3.11. Variable dependiente.....	35
3.11.1. Fase I.....	35
3.11.2. Fase II.....	35
3.11.3. Fase III.....	35
IV. RESULTADOS.....	36
4.1. Fase I: Efecto comparativo, In Vitro, de la norfloxacin frente a la <i>Salmonella sp.</i>	36
4.2. Fase II: Efecto, In Vitro, de la norfloxacin en diferentes concentraciones frente a la <i>Salmonella sp.</i>	38
4.3. Fase III: Efecto, In Situ, de la norfloxacin al 1% en cuyes infectados con <i>Salmonella sp.</i>	40

V. DISCUSIÓN.....	42
5.1. Actividad antibacteriana, In Vitro; de la norfloxacin.....	42
5.2. Actividad antibacteriana, In Vitro, de norfloxacin en diferentes concentraciones.....	43
5.3. Efecto, In Situ, de la norfloxacin al 1% en cuyes infectados con <i>Salmonella</i> ssp.	44
VI. CONCLUSIONES.....	47
VII. RECOMENDACIONES.....	48
VIII. ABSTRACT.....	49
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
X. ANEXO.....	54

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Página
1. Efecto comparativo, In Vitro, de la norfloxacin a frente a la <i>Salmonella</i> ssp. mediante el tamaño de halo de inhibición completa (mm).....	37
2. Respuesta bacteriana de la norfloxacin a frente a <i>Salmonella</i> ssp.	38
3. Efecto, In Vitro, de la norfloxacin a frente a la <i>Salmonella</i> ssp. mediante la medición del halo de inhibición completa (mm).....	39
4. Constantes hematológicas (promedio), de los cuyes no tratados y tratados con norfloxacin a al 1%.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Diámetro de halo de inhibición (mm) de la norfloxacin, cloranfenicol, dihidroestreptomicina y oxitetraciclina.....	37
2. Diámetro de halos de inhibición (mm) de la norfloxacin en diferentes concentraciones.....	40
3. Constantes hematológicas de los cuyes no tratados y tratados con norfloxacin al 1%.....	41

RESUMEN

El experimento fue realizado con el objetivo de cuantificar la resistencia, In Vitro, de *Salmonella* ssp., frente al uso de la norfloxacina, determinando la concentración de norfloxacina terapéutica en el tratamiento de *Salmonella* ssp. en cuyes. Se compararon discos de sensibilidad de norfloxacina con cloranfenicol, oxitetraciclina y dihidroestreptomicina, 4 tratamientos, 9 repeticiones para la fase I; y discos de sensibilidad a concentraciones de 1, 5, 10, 15 y 20% norfloxacina, 5 tratamientos, 6 repeticiones para la fase II; distribuidos bajo un DCA. Para la fase III, se utilizaron 18 cuyes mejorados con 21 días de edad entre machos y hembras, distribuidos en 1 tratamiento, 3 repeticiones. Para la fase I, los tratamientos presentaron diferencias significativas ($P < 0,05$), observándose que la norfloxacina presentó 28,533mm de diámetro de halo de inhibición (promedio) frente a la *Salmonella* ssp., siendo superior a los tratamientos utilizados para esta fase. En la fase II, los tratamientos no presentaron diferencias estadísticas ($P > 0,05$), demostrándose que la norfloxacina en concentraciones del 1% presenta 28,833mm de diámetro de halo de inhibición, manteniendo su efecto bactericida sobre la *Salmonella* ssp. En la fase III, los análisis hematológicos realizados a los cuyes infectados con *Salmonella* ssp. tratados con norfloxacina al 1%, dieron como resultado la disminución de los linfocitos de 70 a 43%, demostrándose el efecto, in Situ, de la norfloxacina en los cuyes infectados.

I. INTRODUCCIÓN

El cuy como producto alimenticio nativo y de alto valor proteico, puede constituirse en un elemento de gran importancia para contribuir a solucionar las dietas alimentarias de nuestro país. Asimismo, los cuyes son afectados comúnmente por una infección entérica que tiene por agente etiológico a la *Salmonella* ssp., y como consecuencia produce un 95% de mortalidad (RICO y RIVAS, 2003). Es por eso, que la morbilidad en cuyes es de 52,7% afectando a adultos y gazapos (CHAUCA, 1997), lo que significa una pérdida económica, por lo que es importante el control de esta enfermedad.

La salmonelosis en cuyes es una infección entérica, que produce la mayor pérdida económica en los productores, a su vez, es la enfermedad más grave que afecta a la población de cuyes, produciendo cuadros patológicos de mortalidad severa y aparición de abortos en hembras en gestación, por ello los animales infectados con *Salmonella* ssp. presentan síntomas como erizamiento del pelaje, diarrea, parálisis de los miembros posteriores y otros síntomas visibles para el productor, y basta un estado de estrés para activar la *Salmonella* ssp. que se encuentra en estado latente.

La farmacopea usada para controlar la mortalidad y morbilidad de la *Salmonella ssp.* es amplia, además, se ha demostrado que las bacterias crean su auto resistencia al uso de antibióticos. Sin embargo, durante muchos años se viene recomendando el uso de cloranfenicol, oxitetraciclina y otros medicamentos, que hoy en día no han dado una solución efectiva al problema. No obstante, las diferentes medidas de control utilizadas contra la *Salmonella ssp.* en cuyes, no han mermado las pérdidas económicas en la producción pecuaria, y cada vez es evidente la resistencia bacteriana de la *Salmonella ssp.* frente a los medicamentos utilizados.

Por consiguiente, en el presente trabajo de investigación se plantea el siguiente problema ¿la norfloxacin será efectiva contra a *Salmonella ssp.*?, en ese sentido, se propone el uso de la norfloxacin a fin de reducir la resistencia bacteriana a la *Salmonella ssp.* en cuyes, debido a que este fármaco es poco investigado, por lo que, este trabajo de investigación plantea la siguiente hipótesis: la norfloxacin es efectiva en el tratamiento de la *Salmonella ssp.* en cuyes. De acuerdo a lo señalado se plantea los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Determinar el efecto de la norfloxacin a en diferentes concentraciones para el tratamiento contra *Salmonella* ssp., en cuyes.

Objetivos específcos:

- Cuantificar la resistencia in Vitro de *Salmonella* ssp., frente al uso de la norfloxacin a.
- Determinar la concentración de norfloxacin a terapéutica en el tratamiento de *Salmonella* sp., en cuyes.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Generalidades del cuy

El cuy (*Cavia porcellus*), es un animal mamífero herbívoro oriundo de la zona andina peruana – boliviana, siendo un producto alimenticio nativo, de alto valor nutritivo y bajo costo de producción, lo que contribuye a la seguridad alimentaria de la población rural (PORTAL AGRARIO, 2007). Asimismo ENRÍQUEZ y ROJAS (2004), describen a la crianza de cuyes como una actividad que paulatinamente ha ocupado un espacio dentro de la actividad pecuaria debido a su fácil manejo, y cuyo consumo se ha incrementando en la población urbana lo que ha conllevado a que muchas personas e instituciones se dediquen a la crianza de cuyes como una actividad económica alternativa.

2.2. Salmonelosis en cuyes

2.2.1. Generalidades de la salmonelosis

La salmonelosis es la enfermedad más grave que afecta a los cuyes y que provoca una alta mortalidad en una crianza (RICO y RIVAS, 2003). Además, origina hasta el 95% de muertes de la morbilidad general por diversas causas; dependiendo de la edad, los cuyes presentan diferentes grados de susceptibilidad.

Así pues, en animales lactantes presentan una tasa de morbilidad de 52.7%, en adultos 30.65% y en recría presentan 19.83% (CHAUCA, 1997).

Estudio realizado por AVILES (2007), describe a los niveles de estradiol como los responsables en la presencia de enfermedades, es decir, la interacción entre el sistema inmune y los esteroides sexuales determinan la susceptibilidad a ciertas enfermedades entre la hembra y el macho. Esto debido, a que el estradiol hace que los linfocitos b, células del sistema inmune especializados en producir anticuerpos, producen más anticuerpos inespecíficos, mientras que los andrógenos tienen el efecto sobre la diferenciación hacia las células que pueden comerse a otros.

Estudios realizados por CHAUCA (1997), en el análisis hematológico de la sangre de cuy en estado normal, con 21 días de edad, demuestran valores de 1,5% y 57,6% de eosinófilos y linfocitos respectivamente, 3,6% de monocitos, 42,8% de hematocritos y otros valores (anexo 1).

Según DUKES (1966), describe a los linfocitos como los indicadores de la presencia de infecciones en el organismo, es decir, se encargan de la producción de anticuerpos, por lo tanto el aumento de la producción de los mismos, se debe a que reconocen al agente bacteriano como un cuerpo extraño no nativo del organismo, y los eosinófilos son los indicadores de la presencia de alergias o de parasitismo en el animal.

2.2.2. Agente etiológico de la salmonelosis

Según CHAUCA (1997) y DE GARMENDIA et al. (2000), mencionan que la salmonelosis en cuyes es ocasionada por serotipos del género *Salmonella*, que son bacilos gram-negativos usualmente móvil por flagelos peritricos, pertenecientes a la familia enterobacteriasea, aislando al el serotipo *Salmonella typhimurium*, en porcentajes que superan el 95% en relación a otros serotipos encontrados, con un tamaño de 2 a 4 por 0,5 a 0,6 micrómetros. Por otro lado, RICO y RIVAS (2003), describe a la *Salmonella typhimurium* como el agente etiológico productor de la salmonelosis en cuyes, encontrándose esta bacteria en estado latente en los cuyes convirtiéndose en portadores de esta bacteria, y basta una situación de estrés para que se active.

La pared celular en las bacterias gram negativas está compuesta por 3 capas: membrana interna (cercana al citoplasma); el peptidoglicán (es una membrana delgada) y la membrana externa (compuesta por lipopolisacáridos, lipoproteínas y fosfolípidos). Además, la membrana externa es la interfase entre la bacteria y el medio que la rodea; constituyendo una importante barrera contra agentes que le pueden ser perjudiciales (WIKIPEDIA, 2007).

Según SARAVIA (2007), el género *Salmonella* definido por su conjunto de características bioquímicas, reúne cerca de 2.000 tipos serológicos, y cada tipo serológico a su vez está caracterizado por antígenos específicos que pueden ser identificados mediante pruebas serológicas. Asimismo, los antígenos

que caracterizan los tipos serológicos de las salmonelas son: los antígenos O (somáticos), y los antígenos H (flagelares); algunos presentan un tercer tipo el denominado antígeno Vi. Así pues, existen tres tipos de *Salmonella*: la *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhi* y la *Salmonella enteritidis*. Las dos primeras corresponden a un sólo serotipo; la *Salmonella enteritidis* engloba los demás serotipos.

2.2.3. Epidemiología de la salmonelosis

El medio de contagio se realiza mediante el contacto con heces de cuyes infectados con la bacteria, o bien por otros animales portadores tales como las ratas, ratones, etc (RICO y RIVAS 2003). Así pues, la ruta de infección más común se produce por la ingestión de alimento y agua contaminada con la bacteria, por insectos o excreciones de roedores silvestres, animales recién llegados a la granja. Por otro lado, podría asumirse como vía de infección la intrauterina y a través de la leche, que estarían coadyuvando al mantenimiento de la infección. (CHAUCA, 1997). No obstante, el hombre también es considerado como el responsable de la contaminación de los cuyes con la *Salmonella* sp. (ENRÍQUEZ y ROJAS, 2004).

2.2.4. Patogenia de la salmonelosis

Según SARAIVA (2007), menciona que el género *Salmonella*, son bacterias invasoras y enterotoxigénicas, la infección se localiza principalmente en la última porción del íleo y en el intestino grueso. El mecanismo de producción de

la diarrea, está relacionado más con las diarreas de tipo secretorio, en el que la respuesta inflamatoria debida a la penetración de la *salmonella* produce liberación de prostaglandinas, que a su vez estimulan la producción de AMP cíclico y como consecuencia, secreción activa de líquidos. En efecto, la puerta de entrada es la vía digestiva, y el bacilo debe sobrepasar la barrera defensiva representada por la acidez gástrica para poder invadir la luz intestinal. Asimismo, el agente bacteriano que consigue sobrevivir las primeras 24 a 72 horas en el intestino, penetrando el epitelio donde se multiplica y produce alteraciones histopatológicas.

2.2.5. Signos clínicos de la salmonelosis

Los síntomas más comunes que se presentan en un animal infectado con *Salmonella* sp. es el decaimiento, la falta de apetito, pérdida de peso y erizamiento del pelo, además, puede presentarse diarrea, vómitos y parálisis en las patas posteriores (ENRIQUEZ y ROJAS, 2004). Asimismo, RICO y RIVAS (2003), clasifican a las hembras preñadas y a los cuyes lactantes como los más susceptibles a esta bacteria, produciendo abortos en el caso de las hembras preñadas, y si la enfermedad ataca en la etapa de recría la infección es severa y grave produciéndose la muerte en esta etapa.

Según RICO y RIVAS (2003), otros síntomas que se pueden se presentarse son la apatía y pérdida de reflejo en los animales. Por lo que, en forma aguda los animales mueren sin mostrar síntomas y sin distinción, esto luego

de 24 a 48 horas. Además, en forma crónica, existe un adelgazamiento pronunciado con un cuadro de ascitis más o menos notorio.

2.2.6. Tratamiento de la salmonelosis

En caso de aparece la enfermedad en forma aislada, se debe tratar a todos los cuyes durante tres días con productos que tengan como principio activo las quinolonas u oxitetraciclinas, en dosis aprox. de 2gr/3Lt de agua o en kilogramos de alimento concentrado. Por otro lado, PERUCUY (2005), menciona que entre los tratamientos recomendados se encuentran antibacterianos como: furazolidona 5.5% (1 cucharadita por litro de agua. Dosis: 2 cm³ por animal); oxomid (4 gramos en 10 cm³ de agua. Dosis: 1 cm³ por cada kilogramo de peso vivo) y cloranfenicol (0.5 gramos por litro de agua. Dosis: 5 cm³ por animal), cada una de ellas administrada por 5 a 7 días (RICO y RIVAS, 2003).

2.2.7. Política sanitaria preventiva de la salmonelosis

Según RICO y RIVAS (2003), recomiendan que la alimentación en los cuyes deba ser lo mejor posible para que no provoque estrés en el animal, realizando una limpieza total de ambientes y pozas, evitando así el ingreso roedores y aves. Asimismo, se debe aislar y poner en cuarentena los animales provenientes de otros criaderos, y quemar los animales muertos.

Por otro lado, ENRÍQUEZ y ROJAS (2004). recomiendan evitar el ingreso de personas extrañas al galpón, suministrar agua tratada en bebederos

limpios, y colocar a la entrada un pediluvio de cal a la entrada de la instalación, para evitar el ingreso de bacterias. En caso, de desocupar las pozas, pasar un lanzallamas para desinfectarlas. Además, recomiendan que las instalaciones deban ser amplias, iluminadas, protegidas, y el piso preferentemente de concreto para mejor limpieza y desinfección. Por último, se debe evitar el hacinamiento de los animales, corrientes de aire, exceso de humedad y cambios bruscos de temperatura.

2.2.8. Control de la salmonelosis

Algunas medidas a tomarse para el control de la enfermedad es: incinerar a los animales muertos, eliminar a los animales que sobrevivieron al brote, y desinfectar el equipo e instalaciones (CHAUCA, 1997).

2.3. Norfloxacin

2.3.1. Generalidades de la norfloxacin

Según VACAREZZA (2007), menciona que la primera fluoroquinolona en aparecer fue la norfloxacin en 1978, lo que significó un importante adelanto por su mayor potencia y espectro antibacteriano. Asimismo AZPARREN (1997), describe a la norfloxacin como una quinolona fluorada de 2da generaci3n, se caracteriza por su potente actividad antibacteriana, por su excelente perfil farmacocinético (buena absorci3n oral, adecuados niveles tisulares, efecto postantibiótico) y por su perfil de toxicidad favorable. Además, la norfloxacin por pertenecer al grupo de las fluoroquinolonas, presenta una potente actividad

antibacteriana frente a las bacterias gram (-) aerobias y facultativas, una vida mas larga en comparación con otras quinolonas, y además por su buena absorción se administra por vía oral con adecuados niveles séricos (AZPARREN, 1997).

GANTZ et al. (1995), describen a las fluoroquinolonas como agentes eficaces contra las bacterias gram (-), y especialmente muy útiles para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias, tubo digestivo y ciertas enfermedades de transmisión sexual.

2.3.2. Química de la norfloxacin

Según HOLMES et al. (2002), mencionan que la norfloxacin es un análogo del ácido nalidíxico que en composición se encuentra apenas soluble en agua, por lo que, la norfloxacin demuestra una actividad antimicrobiana mayor y más amplia, así como una frecuencia de toxicidad relativamente baja.

2.3.3. Farmacocinética de la norfloxacin

La norfloxacin se absorbe rápidamente luego de la administración oral, alcanzando una concentración sérica máxima en 1-2 horas, a dosis menores de 800mg se verifica una relación lineal entre dosis y concentración sérica, pero esta relación se pierde para dosis mayores a 800mg, por lo que este fenómeno probablemente se deba a un retardo en la absorción oral de norfloxacin. Por otro lado, la vida media de eliminación de la norfloxacin varía entre 3-4 a 5-7 horas y aproximadamente el 30% de la droga se metaboliza en hígado, y en general las

concentraciones alcanzadas en tejidos parecen insuficientes para tratar muchas infecciones sistémicas. Sin embargo, el hallazgo de la droga en bilis indica que podría resultar beneficiosa para el tratamiento de algunas infecciones biliares y gastrointestinales y para la decontaminación fecal en pacientes de alto riesgo (HOLMES et al., 2002).

LABORATORIO MERCK QUIMICA ARGENTINA (2007), señala que la norfloxacin es rápidamente absorbida luego de la administración oral, su absorción es aproximadamente del 35 al 40% y luego de una administración oral el pico de concentración sanguínea máxima es de 15 µg/ml a los 60 minutos, y la vida media es de alrededor de 3 a 4 horas. Sin embargo, la excreción es por vía renal (35 a 40%) y por heces (60 a 65%), el 70% sin modificar y el 30% restante en forma de metabolitos activos. En efecto, la excreción de la norfloxacin se realiza por la vía renal y su actividad antibacteriana no es afectada por el pH urinario

Según SACSAQUISPE y VELÁSQUEZ (2002). describen a la norfloxacin como un agente antibacteriano, que se caracteriza por su potente actividad bactericida frente a bacterias gram (-) y alguna bacterias gram (+). Asimismo, la sensibilidad de las enterobacterias frente a la norfloxacin se puede observar a un diámetro de halo de inhibición completa >17mm (anexo 4).

2.3.4. Usos de la norfloxacin

El uso de la fluoroquinolonas debería enfocarse a infecciones en las que se demuestran un beneficio sobre los antibióticos convencionales en términos de eficacia, seguridad y costo; así mismo en aquellos casos en los que haya pocas o nulas alternativas terapéuticas (AZPARREN, 1997).

Estudios realizados por el LABORATORIO QUÍMICA y FARMACIA S.A. (2007), recomiendan el uso de la norfloxacin en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias (complicadas o no complicadas), éstas incluyen: cistitis, pielitis, cistopielitis, pielonefritis, prostatitis crónica, epididimitis, y las asociadas con operaciones urológicas, vejiga neurógena o nefrolitiasis, causadas por bacterias sensibles a la norfloxacin como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus sp* (incluyendo *P. vulgaris*, *Providencia retgerii* y *Morganella morganii*), *Pseudomonas aeruginosa*, *S. epidermidis* y *Streptococcus* grupo d. Asimismo, recomienda el uso de la norfloxacin para el tratamiento de la gastroenteritis bacteriana causada por *Aeromonas hydrophilia*, *Salmonella sp.*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Vibrio parahaemolyticus*; y para el tratamiento de la gonorrea no complicada y la uretritis gonocócica causadas por *Neisseria gonorrhoeae*. Por eso, la norfloxacin es recomendada para infecciones del tracto urinario en dosis de 1 tableta (400 mg) cada 12 horas por 3 días (no complicadas) y 1 tableta (400 mg) cada 12 horas por 10 a 12 días (complicadas), y gastroenteritis bacteriana aguda 1 tableta (400 mg) cada 8 a 12 horas por 5 días.

2.3.5. Mecanismo de acción de la norfloxacin

Según CORDIES et al. (1998), la acción bactericida de las fluoroquinolonas puede lograrse por: penetración del compuesto en el citoplasma celular, inhibición de la girasa del DNA bacteriano, inhibición en la síntesis de la replicación del DNA, inducción de una reacción de alarma y efectos deletéreos sobre la estructura celular y bioquímica de la bacteria. Por otro lado, HOLMES et al. (2002), manifiestan que la norfloxacin es similar al de otros análogos del ácido nalidíxico, y que actúa intracelularmente inhibiendo la sub unidad A de la DNA girasa, alterando la replicación del ADN y consecuentemente llevando a la lisis de la célula bacteriana. Asimismo, AZPARREN (1997) describe a la norfloxacin como un medicamento que inhibe la enzima DNA girasa (molécula diana) presente en aquellos gérmenes que son causales del proceso infeccioso, por lo que tiene un amplio espectro de actividad in Vitro: presentan buena actividad frente a bacterias gram (-) (*Echerichia coli*, *Salmonella* sp., *Shigella*, *Neisseria* y *Haemophilus* productores y no productores de β -lactamasa, *Legionella pneumophila* y *Pseudomonas aeruginosa*), poca frente a otras especies de pseudomonas, neumococo y enterococo, y nula frente a anaerobios *Pallidum* y *Candida albicans*.

HOLMES et al. (2002), señala que la norfloxacin demuestra una actividad significativamente mayor frente a organismos aeróbicos gram (-) como *Acinetobacter calcoaceticus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Haemophilus influenzae*

y *Neisseria gonorrhoeae*; frente a gérmenes gram (+) es significativamente menor siendo los stafilococos los organismos más sensibles y los estreptococos los menos sensibles. Los organismos anaeróbicos como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium* sp. son relativamente resistentes a norfloxacin.

La norfloxacin tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias patógenas aerobias; debido a que este medicamento posee un átomo de flúor en la posición 6, lo que aumenta su potencia contra las gram (-), y el radical piperacina en posición 7 le confiere actividad contra pseudomonas (LABORATORIO MERCK SHARP y DOHME DE MÉXICO S.A., 2007).

2.3.6. Vía de eliminación de la norfloxacin

La principal vía de eliminación de la norfloxacin es la renal, a través de filtración glomerular y secreción tubular, 8 a 12 horas después de administrar 400mg o más de la droga, las concentraciones urinarias de norfloxacin exceden holgadamente la concentración inhibitoria mínima necesaria para la mayoría de los patógenos urinarios. Los autores señalan que, aunque la droga no se acumula en pacientes con función renal normal, si lo hace en aquellos con disfunción renal significativa, por lo cual estos últimos requieren modificaciones de la dosis (HOLMES et al., 2002).

2.3.7. Mecanismo de resistencia de la bacteria frente a la norfloxacin

Según AZPARREN (1997), menciona que el mecanismo de resistencia más conocido en las bacterias, consiste en mutaciones cromosómicas que reducen la susceptibilidad a las quinolonas, bien por alteración de la diana (DNA girasa) o por disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana. Por lo que, HOLMES et al. (2002), señala que la resistencia a la norfloxacin y a otras quinolonas no es mediada por plásmidos sino por un proceso menos frecuente, la mutación bacteriana, los organismos expuestos a concentraciones crecientes de norfloxacin desarrollan resistencia con una frecuencia mucho menor que la observada en el caso del ácido nalidíxico. Además, han sido identificado 2 mutaciones responsables de esta resistencia bacteriana: una a nivel del gen que codifica la subunidad A de la DNA girasa y otra a nivel del gen que codifica para una porina de membrana.

2.3.8. Contraindicación de la norfloxacin

LABORATORIO QUIMICA y FARMACIA (2007), señala que el uso de la norfloxacin está contraindicada en el embarazo, la lactancia y en menores de 18 años. Asimismo, con aquellas personas con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a cualquier otro antibacteriano quinolínico. Asimismo, CORDIES et al. (1998), describe algunas formas de toxicidad causado por algunas quinolonas: cataratas, artropatía en animales juveniles, esto debido a que el medicamento ha sido empleado por largos períodos de tiempo. Sin embargo, a norfloxacin, puede ocasionar raramente reacciones secundarias

como: confusión, depresión, temblor muscular, ataques (toxicidad del sistema nervioso central) y también erupción de la piel, comezón o enrojecimiento, hinchazón de la cara o del cuello, inflamación de los tendones o articulaciones (hipersensibilidad).

Según HOLMES et al. (2002), menciona que las reacciones adversas más frecuentemente referidas en relación con el uso de norfloxacina fueron náuseas (2.8%), dolor de cabeza (2.7%), mareos (1.8%) y otros efectos misceláneos (< 1%), en caso de que el tratamiento con norfloxacina se desarrolle en un tiempo prolongado. Asimismo, LABORATORIO QUIMICA y FARMACIA (2007), describe algunos casos en las que las reacciones adversas al uso de la norfloxacina que requieren atención médica son mareos, somnolencia, dolor de cabeza, insomnio (efecto sobre el sistema nervioso central) y dolor o molestia abdominal o estomacal, constipación, diarrea, pérdida del apetito, náusea o vómito (molestias gastrointestinales).

AZPARREN (1997), menciona que el uso de la norfloxacina está contraindicado en adolescentes y niños, excepto, en enfermedades graves causadas por gérmenes multirresistentes. Asimismo, no se recomienda su uso en la etapa de embarazo y lactancia, y en persona alérgicas a las fluoroquinolonas, o que presente insuficiencia hepática y/o renal grave, en este último se debe ajustar la dosis, y en enfermos con lesiones del SNC (epilepsia, convulsiones, insuficiencia vascular cerebral).

2.3.9. Precaución en el uso de la norfloxacin

Según LABORATORIO MERCK QUIMICA ARGENTINA (2007), menciona que la norfloxacin puede producir sensaci3n de v3rtigo y mareos, esto puede ocurrir en pacientes que conducen autom3viles o manejan maquinarias o realicen otras actividades que requieran coordinaci3n o alerta mental. Asimismo, tener precauci3n en suministrar norfloxacin en pacientes que padecen alteraciones en la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, porque podr3a producir hem3lisis aunque es rara su presencia. Asimismo, se debe consumirse por lo menos una hora antes y dos horas despu3s de haber ingerido leche o derivados de uso diario, al igual en pacientes que consuman anti3cidos o multivitam3nicos que contengan hierro o zinc, porque pueden disminuir su absorci3n. Sin embargo, el uso de la norfloxacin s3lo debe utilizarse en aquellos casos donde el potencial beneficio justifique el potencial riesgo que puede afectar al feto.

La norfloxacin puede pasar a al leche materna con probabilidades de generar reacciones adversas en el lactante, esto sucede con otras drogas de la familia de las quinolonas. Asimismo, la Norfloxacin ha demostrado producir p3rdida del embri3n en estudios realizados con monos, al administrar una dosis 10 veces superior a la dosis de uso humano, pero no hay evidencias de teratogenicidad en otras especies animales como ratas, conejos, etc. No existen estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. No obstante, se

ha demostrado la existencia de antagonismo entre el uso de la norfloxacin y la nitrofurantoína (LABORATORIO MERCK QUIMICA ARGENTINA, 2007).

2.3.10. Estudios clínicos realizados con el uso de la norfloxacin

Según HOLMES et al. (2002), menciona 4 estudios en los que la norfloxacin demostró ser altamente efectiva (tasas de curación entre 80% y 100%) para el tratamiento de infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas, en estudios comparativos la norfloxacin y la combinaci3n TMP-SMX (trimetoprima - sulfametoxazol), parecieron ser igualmente efectivos para el tratamiento de ITU no complicadas. Sin embargo, en comparaci3n con la amoxicilina, las tasas de curaci3n fueron similares cuando se restringió el análisis a organismos sensibles a ambas drogas. Sin embargo, el 28% de los aislamientos no fueron sensibles a amoxicilina, en consecuencia, no debiera utilizarse amoxicilina como droga de primera elecci3n en ITU nosocomiales dada la falta de cobertura contra bacterias gram (-). Adem3s, estudios comparativos en ITU no complicadas con otros medicamentos, dieron como resultado que el 86% de los aislamientos fueron sensibles a ácido nalidíxico mientras que el 100% lo fueron frente a norfloxacin.

Estudios realizados en pacientes diagnosticados con pielonefritis, de los cuales el 55% medicados con norfloxacin y 28% medicados con TMP-SMX, dando como resultado que a las 4-6 semanas del tratamiento, las tasas de curaci3n fueron de 95% en el caso de la norfloxacin y 90% con TMP-SMX,

respectivamente. A partir de este y otros estudios, se deducen que la norfloxacin parece al menos tan efectiva como la asociaci3n TMP-SMX para el tratamiento de ITU complicadas. La norfloxacin posee un importante papel en tratamiento de las ITU complicadas. Asimismo, estudios realizados a 20 pacientes con prostatitis cr3nica recurrente recibieron 400mg de norfloxacin (2 veces por d3a) durante 10 d3as, por lo que se observ3 que el 85% de los pacientes ten3an cultivos negativos (*E. coli*, *Enterococcus* sp., *K. pneumoniae* y *S. aureus*) 30 d3as despu3s de concluida la terapia con norfloxacin (HOLMES et al., 2002).

Estudios cl3nicos realizados, indican que la norfloxacin resultaría efectiva para el tratamiento de la gonorrea no complicada, causada por cepas de *N. gonorrhoeae* productoras o no productoras de penicilinasas. (HOLMES et al., 2002). No obstante, las altas concentraciones de norfloxacin alcanzadas en intestino, el amplio espectro de actividad contra bacterias gram (-) aer3bicas, la resistencia a la inactivaci3n fecal y la v3a oral de administraci3n determinan que la norfloxacin merezca ser considerada para la decontaminaci3n gastrointestinal selectiva en pacientes con granulocitopenia. Asimismo, dos estudios realizados con el uso de la norfloxacin, mostr3 resultados promisorios en la prevenci3n de bacteriemias por g3rmenes gram (-) en pacientes neutrop3nicos. Aunque, en estos estudios no se modific3 la tasa de mortalidad, se not3 una disminuci3n de la morbilidad (HOLMES et al., 2002).

Según LABORATORIO QUIMICA y FARMACIA (2007), describe estudios realizados en ratas durante 96 semanas con una dosis de 8 a 9 veces la dosis habitual para humanos, por lo que, demostraron que la norfloxacin no incrementa los cambios neoplásicos. Además, estudios realizados en ratones demostraron que la norfloxacin no causa efectos mutagénicos. Asimismo, señala que estudios realizados en hámster y ratas a los que se administraron dosis de 30 a 60 veces la dosis usual para humanos demostraron que la norfloxacin no causa aberraciones cromosómicas. Por otro lado, estudios realizados en fibroblastos de hámster variedad de china y el ensayo en células de mamífero v-79, demostraron que la norfloxacin no causa efectos mutagénicos in Vitro, y estudios realizados en ratones machos y hembras a los que se les administró oralmente hasta 33 veces la dosis habitual en humanos no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad.

Por otro lado HOLMES et al. (2002), describen trabajos preliminares acerca del uso de norfloxacin en el tratamiento de shigellosis, y aquellos pacientes que fueron tratados con norfloxacin dieron resultado negativo en sus cultivos a los 3 y 5 días de iniciado la terapia. Asimismo, resultados similares se obtuvieron en pacientes que presentaban diarreas causadas por *E. coli* enterotoxigénica y *Shigella*.

Estudios realizados por SACSAQUISPE y VELÁSQUEZ (2002), en enterobacterias (*E. coli*), demuestran que los criterios de inhibición aceptados por

Comité Americano de Estandarización de Laboratorios Clínicos (NCCLS) para la norfloxacin, son de 28 - 35mm de diámetro de halo de inhibición para los antibiogramas de difusión (anexo 5).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar y fecha de ejecución del trabajo de investigación

El trabajo de investigación se realizó en las instalaciones de La Empresa ANGELUX & LANTO'S E.I.R.L, que se encuentra ubicada en el ciudad de Tingo María, distrito de Rupa Rupa, provincia de Leoncio Prado, departamento de Huánuco. Geográficamente se encuentra ubicado a 09°17'58" latitud sur; 76°07'07" longitud oeste; con una altitud de 660 m s n m; la temperatura máxima es de 35 °C, mínima 19.9 °C y promedio mensual de 24.5 °C, la humedad relativa promedio es de 80 %. Precipitación pluvial anual 3600mm distribuidas durante todo el año, siendo los meses más secos en el mes de Mayo a Septiembre, ecológicamente esta zona se considera un clima tropical húmedo (bmh - PT).

El trabajo experimental, fue desarrollado en un tiempo de duración de 2 meses, entre los meses de Abril y Mayo de 2007.

3.2. Tipo de investigación

El presente trabajo de investigación es de tipo experimental.

3.3. Animales

Para el presente trabajo de investigación, se utilizaron 18 cuyes mejorados destetados (9 hembras y 9 machos) del tipo 1, con una edad entre 21 a 25 días, por lo que fueron sometidos a las mismas condiciones de manejo.

3.4. Instalaciones

La instalación utilizada fue acondicionada para dicho trabajo experimental, se utilizaron bebederos y comederos desinfectados, asimismo 3 jaulas con dimensiones de 0.9m x 0.8m, confeccionados con material de la zona.

3.5. Manejo

La limpieza de las jaulas se realizaba en forma diaria, la alimentación estaba constituida a base de concentrado, el cual era suministrado en 20 gr. por animal, y como forraje el kúdzú (*Pueraria phasoloides*) se le suministraba 200gr. por animal. El manejo de cortinas, se realizó en función de los cambios climáticos del medio ambiente.

A fin de controlar la enfermedad, los materiales utilizados en el trabajo experimental fueron sometidos a desinfección, desarrollándose un ambiente controlado.

3.6. Metodología del trabajo de investigación

3.6.1. Obtención de la bacteria *Salmonella* ssp.

La bacteria fue obtenida en el laboratorio de Sanidad Animal, mediante el muestreo de heces de cuyes infectados con *Salmonella* sp.; cuyo aislamiento se realizó mediante el método de difusión en agar SS y el método de resembrado; al final se logró colonias de *Salmonella* sp. con la ausencia de otros agentes bacterianos. Es importante mencionar, que los cuyes muestreados para la colecta de las heces, fueron animales de origen local con las mismas condiciones ambientales.

La bacteria *Salmonella* ssp. fue cultivada en el laboratorio mediante el medio de cultivo conocido como caldo nutritivo, el cual le provee a la bacteria el medio adecuado para desarrollarse permitiendo la proliferación de la población bacteriana en un tiempo de 24 horas.

3.6.2. Fases del experimento

El presente trabajo de investigación fue realizado en 3 fases:

a. Fase I: Efecto comparativo, In Vitro, de la norfloxacin

El estudio del efecto comparativo, in vitro, se realizó en el laboratorio mediante la prueba de sensibilidad de los tratamientos, utilizándose el método de

antibiograma a fin de comparar el efecto de la norfloxacin con algunos de los medicamentos utilizados. Para evaluar el efecto, *in vitro*, se utilizó como parámetro de estudio el diámetro de halo de inhibición (mm) de los discos de sensibilidad.

El efecto de la norfloxacin fue comparada con algunos de los medicamentos utilizados en los tratamientos convencionales como: cloranfenicol (Tc), oxitetraciclina (To), dihiestreptomycin (Td) y como variable de estudio la norfloxacin (Tn). Asimismo, los tratamientos que se utilizaron fueron distribuidos en 9 repeticiones. Por otro lado, las evaluaciones de los tratamientos se realizaron a las 18 horas post siembra de la bacteria *Salmonella ssp.*, y el medio de cultivo que se utilizó fue el agar nutritivo.

b. Fase II: Efecto, *In Vitro*, de la norfloxacin en diferentes concentraciones

Los discos de sensibilidad fueron elaborados con papel filtro Watman N°4 con 0.05 ml de capacidad de absorción. La elaboración de las concentraciones de norfloxacin consistió en el método de dilución, por lo que se diluyó 1, 5, 10, 15, 20 mg de norfloxacin en 100uL de alcohol al 96%, de ellos se obtuvieron como resultados las concentraciones de: 1% (T1), 5% (T2), 10% (T3), 15% (T4) y 20% (T5) de norfloxacin en los discos de sensibilidad. Asimismo, los tratamientos que se utilizaron fueron distribuidos en 6 repeticiones.

El estudio del efecto, in vitro, de las diferentes concentraciones de norfloxacin se realizó en el laboratorio, mediante la prueba de sensibilidad de los tratamientos. Las diferentes concentraciones, fueron sometidas al método de antibiograma, a fin de comparar el efecto y se utilizó como parámetro de evaluación el diámetro de halo de inhibición (mm) de los discos de sensibilidad.

Las evaluaciones de los diferentes tratamientos, se realizaron a las 18 horas post siembra de la bacteria *Salmonella* ssp., por lo que el medio de cultivo utilizado, fue el agar nutritivo. Por consiguiente, el estudio de los tratamientos permitió seleccionar una concentración con el mejor efecto antibacteriano a mínimas concentraciones, esto, mediante los resultados obtenidos en el diámetro de halo. De tal manera, que la concentración seleccionada para el tratamiento, in situ, en los cuyes infectado con *Salmonella* ssp. en la fase III, fue la norfloxacin al 1%.

- c. Fase III: Efecto, In Situ, de la norfloxacin al 1% en cuyes infectados con *Salmonella* ssp.

Los cuyes fueron sometidos a un proceso de aclimatación de 3 días, y al cuarto día se procedió a infectar con la bacteria *Salmonella* ssp. en dosis de 2 gotas vía oral por animal de caldo nutritivo que fue el medio de cultivo utilizado. A las 72 horas se presentó la diarrea y se procedió a realizar el tratamiento con

norfloxacina al 1%, que fue suministrado en dosis de 1 gota vía oral por animal lo que equivale a 0,05 ml vía oral por animal, la frecuencia del tratamiento con norfloxacina al 1% se realizó cada 8 horas, hasta observar que el animal no presente diarrea y manifieste cambios corporales. Para evaluar el efecto del medicamento se procedió a realizar un análisis de las heces, mediante el método de cultivo en agar SS, y a toma de las muestras, se realizaron al final del tratamiento con norfloxacina en concentraciones del 1%. Asimismo, el tratamiento con norfloxacina al 1%, fue distribuido en 3 repeticiones, con 6 cuyes para cada repetición.

Para evaluar el efecto del tratamiento con norfloxacina al 1% en los cuyes tratados, se realizaron análisis hematológicos mediante el método de hemograma de la sangre de los cuyes, antes y después del tratamiento. Asimismo, la evaluación de las constantes hematológicas, consistieron en el conteo microscópico de eosinófilos, linfocitos y segmentados de la sangre de los cuyes tratados con norfloxacina al 1%.

3.7. Variable independiente

3.7.1. Fase I

Cepas de *Salmonella* ssp.

3.7.2. Fase II

Cepas de la *Salmonella* ssp.

3.7.3. Fase III

Norfloxacin

3.8. Tratamientos

3.8.1. Fase I

Tn = norfloxacin

Tc = cloranfenicol

To = oxitetraciclina

Td = dihidroestreptomicina

3.8.2. Fase II

T1 = norfloxacin al 1%

T2 = norfloxacin al 5%

T3 = norfloxacin al 10%

T4 = norfloxacin al 15%

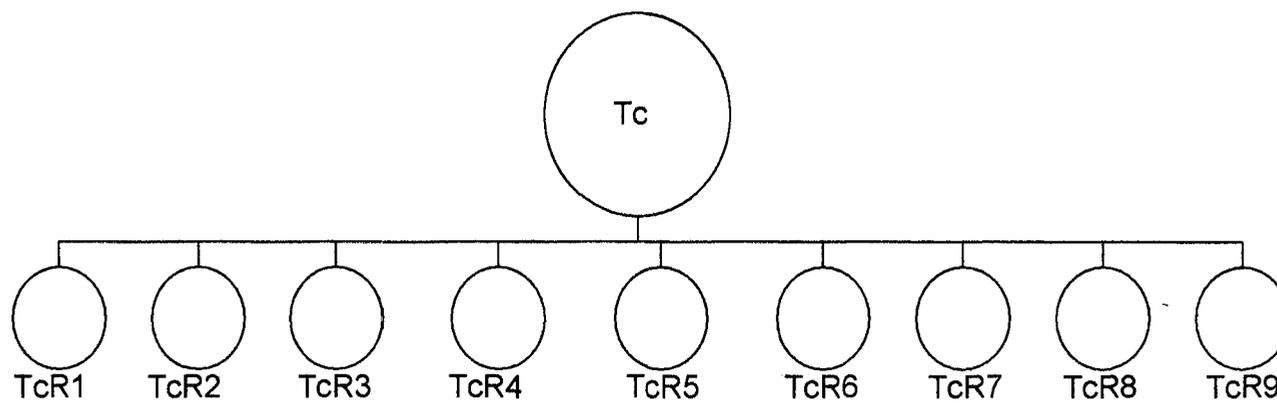
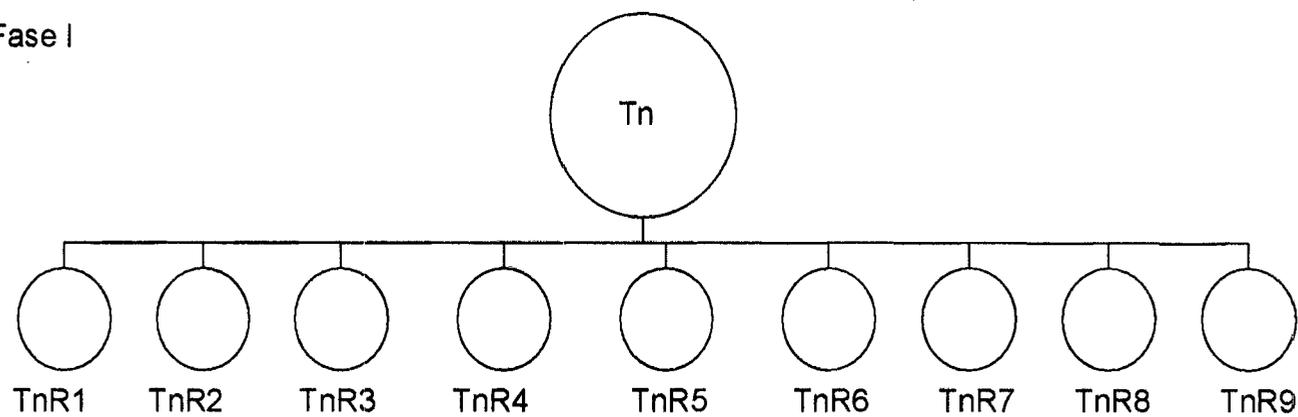
T5 = norfloxacin al 20%

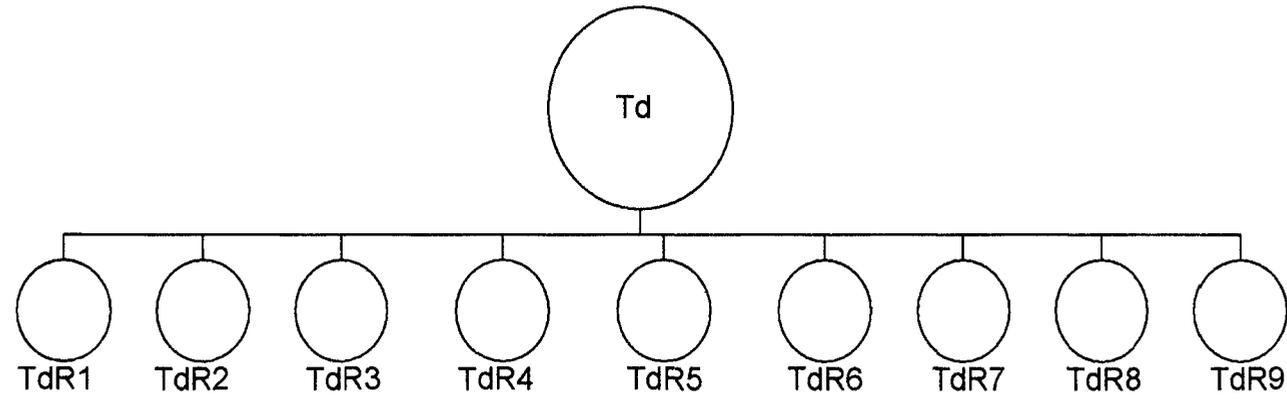
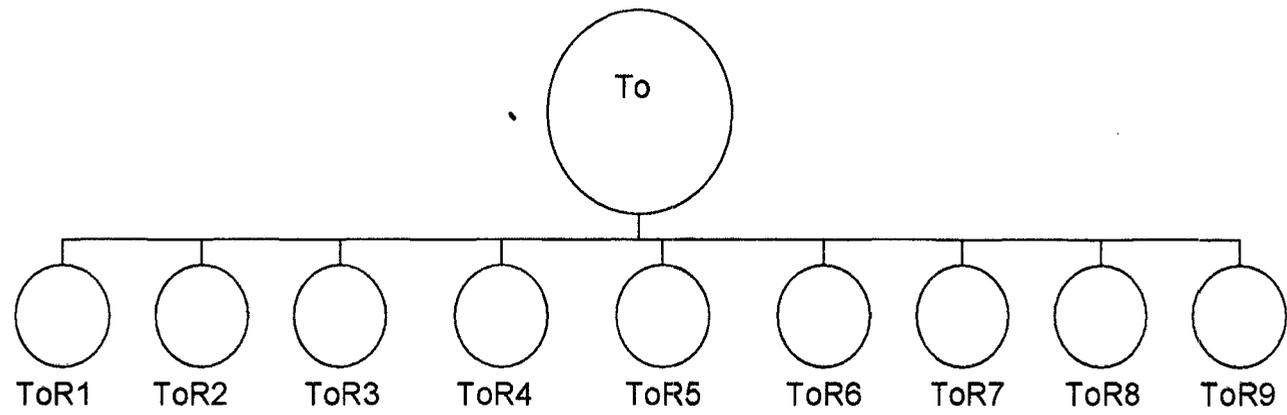
3.8.3. Fase III

T1 = norfloxacin al 1%

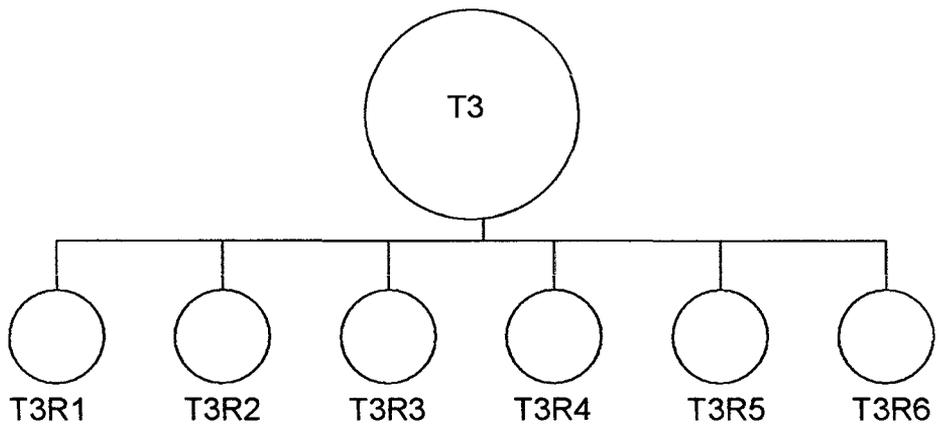
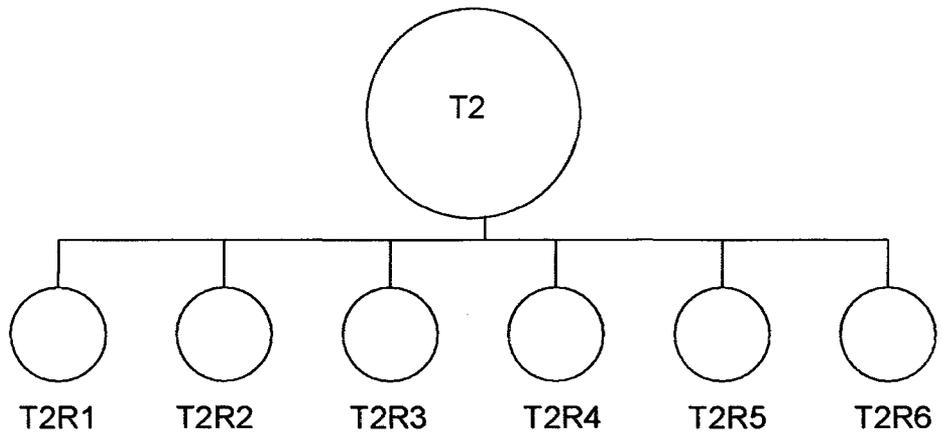
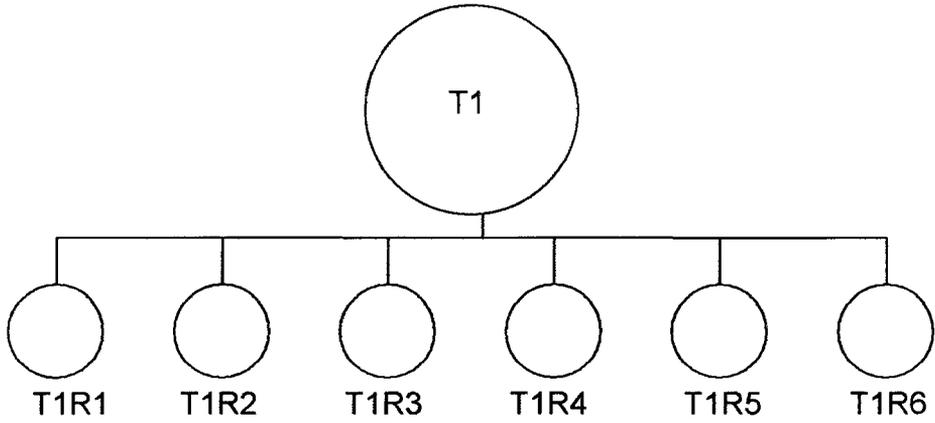
3.9. Croquis de distribución de tratamientos

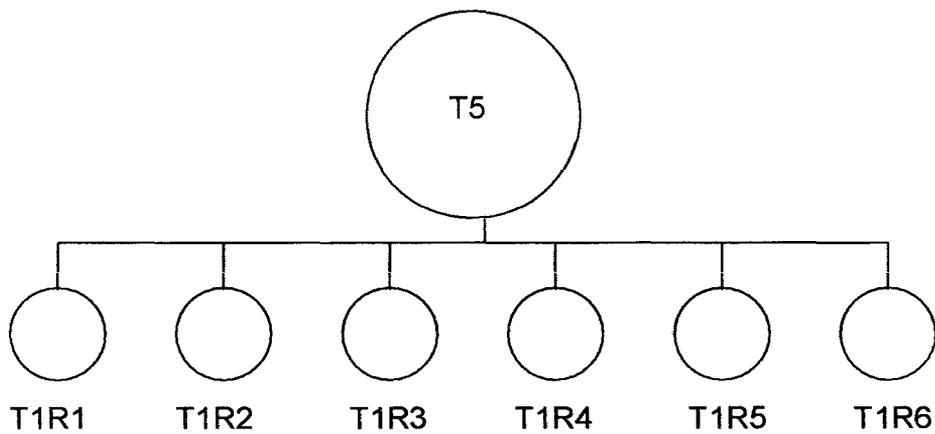
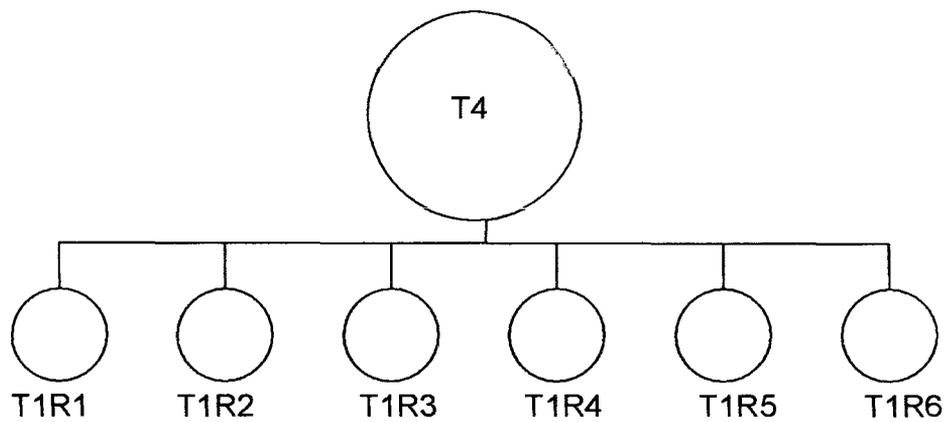
3.9.1. Fase I





3.9.2. Fase II





3.9.3. Fase III

T1R1 6 cuyes	T1R2 6 cuyes	T1R3 6 cuyes
-----------------	-----------------	-----------------

3.10. Análisis estadístico

El análisis estadístico utilizado para determinar el efecto de los medicamentos en estudio y para cuantificar la efectividad, in vitro, de la fase I y fase II, fue el diseño completamente al azar, cuyo modelo aditivo lineal es el siguiente:

$$Y_{ij} = U + T_i + E_{ij}$$

Donde:

Y_{ij} = Observación de la unidad experimental, que corresponde a la efectividad in vitro de i-ésimo tratamiento

U = Promedio poblacional

T_i = Efecto del i-ésimo tratamiento

E_{ij} = Error experimental

Las medias obtenidas en la evaluación, fueron sometidas a la prueba de DUNCAN utilizando el programa SAS (Sistema de Análisis Estadístico)

El método utilizado para la fase 3, fue el método estadístico descriptivo, en la cual se utilizó el promedio como una herramienta para el procesamiento de los resultados obtenidos.

3.11. Variable dependiente

3.11.1. Fase I

Diámetro de halo de inhibición (mm).

3.11.2. Fase II

Diámetro de halo de inhibición (mm).

3.11.3 Fase III

Efecto del tratamiento

IV. RESULTADOS

4.1. Fase I. Efecto comparativo, In Vitro, de la norfloxacin frente a la *Salmonella* ssp.

Los resultados obtenidos en la actividad antibacteriana de los tratamientos en estudio (cuadro 1), demostraron que el tratamiento con norfloxacin obtuvo un diámetro promedio de halo de inhibición es de 28,533mm en comparación con los demás tratamientos, cuyos diámetros promedios de halo de inhibición fueron de 5,367mm y 1,778mm para el tratamiento con cloranfenicol y dihiestreptomicina respectivamente. Por lo que, el tratamiento con oxitetraciclina resultó ser ineficaz frente a la *Salmonella* ssp.

Por consiguiente, la norfloxacin demostró, in vitro, ser efectiva en un 100% para el tratamiento de *Salmonella* ssp., mientras que el cloranfenicol y la dihiestreptomicina resultaron ser efectivas solo en 55.5% y 11.1% respectivamente frente al tratamiento, in vitro, contra la *Salmonella* ssp. Al realizar el análisis estadístico de las medias a la Prueba de Duncan, se encontró diferencias estadísticas ($P \leq 0.05$) entre las medias de los tratamientos en estudio.

Cuadro 1. Efecto comparativo, In Vitro, de la norfloxacin frente a la *Salmonella* ssp. mediante el halo de inhibición completa (mm).

Tratamiento (T)	Diámetro de halos de inhibición (mm)									Promedio (mm)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	
Tn	32,5	28,3	30	32	36,8	32	21	22,5	21,7	28,533 a
Tc	7	0	8	10	11,5	12	0	0	0	5,367 b
Td	0	0	0	8	0	8	0	0	0	1,778 bc
To	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 c

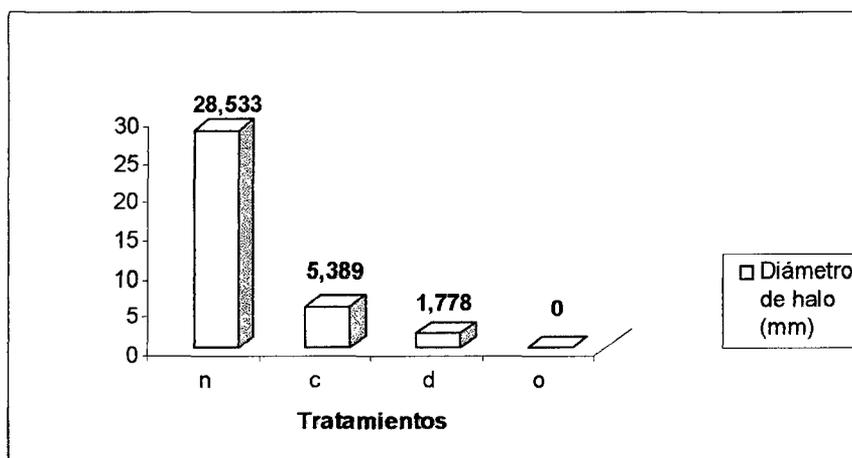
Tn= tratamiento con norfloxacin, Tc= tratamiento con cloranfenicol, Td= tratamiento con dihidroestreptomycin, To= tratamiento con oxitetraciclina

R= Número de repeticiones

Letras diferentes en la misma columna indican significación estadística a la Prueba de Duncan (P<0,05)

La actividad antibacteriana de los tratamientos en estudio, mediante la medición de diámetros de halos de inhibición (mm), se muestran en la figura 1, en el se puede observar el efecto de la norfloxacin, cloranfenicol, dihidroestreptomycin y oxitetraciclina frente a la *Salmonella* ssp.

Figura 1. Diámetro de halo de inhibición (mm) de la norfloxacin, cloranfenicol, dihidroestreptomycin y oxitetraciclina.



La respuesta bacteriana de la *Salmonella* ssp. frente a las diferentes concentraciones de norfloxacin, se muestran en el cuadro 2, en él se observa que la *Salmonella* ssp. es sensible a la norfloxacin, mientras que a diferencia de los demás tratamientos la *Salmonella* ssp. presenta una resistencia bacteriana.

Cuadro 2. Respuesta bacteriana de la norfloxacin frente a *Salmonella* ssp.

Tratamiento (T)	R*	Diámetros promedio de halo de inhibición (mm)	Respuesta bacteriana**
Tn	9	28,533	Sensible
Tc	9	5,367	Resistente
Td	9	1,778	Resistente
To	9	0	Resistente

*Número de repeticiones

**SACSAQUISPE y VELÁSQUEZ (2002)

4.2. Fase II: Efecto, In Vitro, de la norfloxacin en diferentes concentraciones frente a la *Salmonella* ssp.

El cuadro 3, muestra los resultados de la actividad antibacteriana de las diferentes concentraciones de norfloxacin, en el que se observa que los T1 y T2 presentan diámetros de inhibición similares de 28,833mm y 28,750mm respectivamente; y relativamente superior al T5 que presentó un diámetro de halo de 27,333mm. Asimismo, la comparación de los tratamientos dieron como resultado, que el T1 es efectivo como el T5, en el tratamiento de *Salmonella* ssp.

Por otro lado, los diámetros de halo de inhibición obtenidos en los tratamientos T3 (10%) y T4 (15%) son de 29,333mm y 30,667mm respectivamente. Por consiguiente, al realizarse la prueba de Duncan, se encontró que no existe diferencias estadísticas ($P>0.05$), entre las medias de los tratamiento en estudio.

Cuadro 3. Efecto, In Vitro, de la norfloxacin frente a la *Salmonella* ssp. mediante la medición del halo de inhibición (mm)

Tratamiento (T)	Diámetro de halo de inhibición (mm)						Promedio (mm)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
T1	18	19	31,5	35	33	37	28,833 a
T2	22	20	33	31	30	37	28,750 a
T3	19	21	36	33	34	33	29,333 a
T4	23	23	31	38	31	38	30,667 a
T5	20	18	29	32	33	32	27,333 a

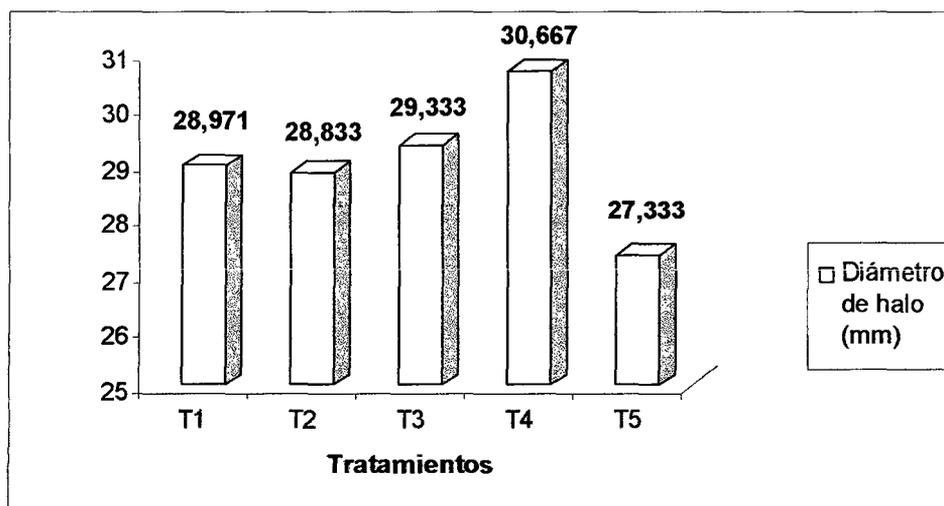
T1= Norfloxacin al 1%, T2= Norfloxacin al 5%, T3= Norfloxacin al 10%, T4= Norfloxacin al 15%, T5= Norfloxacin al 20%

R= Número de repeticiones

Letras iguales en la misma columna indica que no difieren estadísticamente ($P>0,05$) a la Prueba de Duncan

En la Figura 2, se muestran los diámetros de los halos de inhibición de la actividad antibacteriana de los tratamientos en estudio a diferentes concentraciones, en él se observan que los T1 (1%), T3 (10%) y T4 (15%) presentan los mayores diámetros de halo de inhibición (mm).

Figura 2. Diámetro de halo de inhibición (mm) de la norfloxacina, en diferentes concentraciones.



4.3. Fase III: Efecto, In Situ, de la norfloxacina al 1% en cuyes infectados con *Salmonella ssp.*

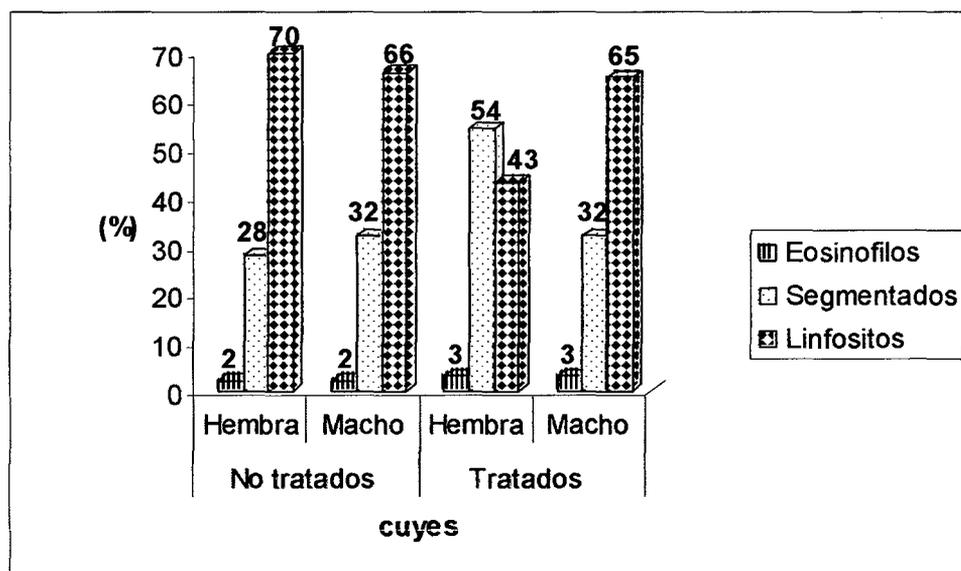
El cuadro 4, muestra los resultados promedios del análisis de las constantes hematológicas realizadas en cuyes al inicio y al final del tratamiento con norfloxacina al 1%, asimismo, se observa que los valores encontrados en los cuyes no tratados y tratados con norfloxacina al 1% difieren en función al sexo. En éllo se observa, que el número de eosinófilos se incrementó en 1% en los cuyes no tratados y tratados con norfloxacina al 1%, y se observa que el número de linfocitos disminuyó en los cuyes no tratados y tratados con norfloxacina al 1%.

Cuadro 4. Constantes hematológicas (promedio), de los cuyes no tratados y tratados con norfloxacina al 1%

Componentes Hematológicos	No tratados (%)		Tratados (%)	
	Hembra	Macho	Hembra	Macho
Eosinófilos	2	2	3	3
Segmentados	28	32	54	33
Linfocitos	70	66	43	65

En la figura 3, se muestran los valores los análisis hematológicos realizados en la sangre de los cuyes, como son los eosinófilos, linfocitos y segmentados de los cuyes no tratados y tratados con norfloxacina al 1%; asimismo. Por lo que, el análisis hematológico demostró, que el tratamiento realizado con norfloxacina en concentraciones de 1mg, ser eficaz en el tratamiento, in situ, de la *Salmonella* ssp.

Figura 3. Constantes hematológicas de los cuyes no tratados y tratados con norfloxacina al 1%



V. DISCUSIÓN

5.1. Actividad antibacteriana, In Vitro, de la norfloxacin

En los resultados obtenidos mediante los antibiogramas realizados, se observaron que la norfloxacin demuestra su potente actividad antibacteriana frente a la *Salmonella* ssp. coincidiendo con lo mencionado por VACAREZZA (2007) y por SACSAQUISPE y VELÁSQUEZ (2002), quienes describen a la norfloxacin como un medicamento que se caracteriza por su importante espectro antibacteriano debido a su acción bactericida. Asimismo, GANTZ et al. (1995) y AZPARREN (1997), describen a la norfloxacin como un agente eficaz contra las bacterias gram (-) aeróbicas, debido a su amplio espectro de actividad in vitro, coincidiendo por lo mencionado por HOLMES et al., (2002), quienes describen a la norfloxacin como un medicamento que presenta una actividad antimicrobiana mayor y más amplia.

La reacción manifestada por la *Salmonella* ssp. frente a la acción de la bactericida de la norfloxacin, indican una reacción de sensibilidad de la bacteria a este medicamento lo que coincide con lo mencionado por AZPARREN (1997), quien describe a la *Salmonella* ssp. como una agente bacteriano susceptible al uso de la norfloxacin. Además, SACSAQUISPE y VELÁSQUEZ (2002) describe a

las enterobacterias como organismos sensibles a las quinolonas y derivados de este.

5.2. Actividad antibacteriana, In Vitro, de la norfloxacin en diferentes concentraciones

Los resultados obtenidos en el antibiograma realizado con las diferentes concentraciones de norfloxacin, no coinciden con lo mencionado por SACSAQUISPE y VELÁSQUEZ (2002), quien describe diámetros de halo de inhibición completa de 17mm con discos de sensibilidad de 10ug de norfloxacin. Asimismo, menciona que los halos de inhibición aceptables según las normas del Comité Americano de Estandarización de Laboratorios Clínicos (NCCLS) para los antibiogramas de difusión en agar para gram (-) son de 28 – 35mm de diámetro para norfloxacin con una carga de disco de 10ug del mismo medicamento. Este último, coincide con los valores encontrados en el antibiograma en agar nutritivo con las diferentes concentraciones de norfloxacin, por lo el T1 demuestra la efectividad de la norfloxacin frente a la *Salmonella* ssp.

Los halos de inhibición, fueron evaluados a las 17 horas post siembra de la bacteria, y se observó una disminución en el crecimiento bacteriano de la *Salmonella* ssp. frente a los discos de sensibilidad de norfloxacin. Esto se atribuye a las características que presenta la norfloxacin como los describe CORDIES et al. (1998), quien menciona que la norfloxacin se caracteriza por su rápida penetración en el citoplasma celular de las bacterias gram (-). Además, la

norfloxacina actúa sobre la *Salmonella* ssp. inhibiendo la síntesis del DNA bacteriano, impidiendo el crecimiento bacteriano en el agar nutritivo.

5.3. Efecto, In Situ, de la norfloxacina al 1% en cuyes infectados con *Salmonella* ssp.

El efecto del tratamiento con norfloxacina al 1%, observado en los cuyes infectados con *Salmonella* ssp. coinciden con lo manifestado LABORATORIO QUIMICA y FARMACIA S.A. (2007), quien realizó estudios con el uso de la norfloxacina para el tratamiento de la gastroenteritis bacteriana causada por *Salmonella* ssp., por lo que, recomienda el uso de la norfloxacina debido a su efecto bactericida frente a esta bacteria. Además HOLMES et al. (2002), menciona que estudios realizados en humanos con el uso de la norfloxacina, para el tratamiento de pacientes con shigellosis y en pacientes con diarreas causadas por *Echerichia coli*, que son bacterias gram (-), dieron como resultado la efectividad del tratamiento con el uso de la norfloxacina.

En los resultado obtenidos, se observaron que las hembras son más susceptibles a la *Salmonella* ssp. que los cuyes machos, esto se puede atribuir a lo mencionado por AVILES (2007), quien realizó investigaciones en la presencia de enfermedades, demostrando que la interacción entre el sistema inmune y los esteroides sexuales afectan el desarrollo de las enfermedades, debido a que el estradiol provoca que los linfocitos b, células del sistema inmune especializados en producir anticuerpos, generen más anticuerpos inespecíficos; a diferencia de

los andrógenos, que tienen el efecto sobre la diferenciación hacia células que pueden devorarse a otras.

Asimismo, en los cuyes tratados con norfloxacin al 1% se observaron la ausencia de efectos secundarios, como problemas locomotores coincidiendo con lo mencionado CORDIES et. al. (1998), señalando que en animales juveniles que fueron sometidos al uso de norfloxacin, no mostraron reacciones secundarias, pero si en animales que fueron sometidos a períodos largos de tratamiento, por lo que, estos últimos presentaron artropía, siendo una forma de toxicidad que se ha observado en todas las quinolonas. Además, LABORATORIO QUIMICA y FARMACIA S.A. (2007) menciona que raramente el uso de la norfloxacin puede ocasionar reacciones secundarias como temblor muscular y falta de apetito, por lo que, estudios realizados con ratones machos y hembras, a los que se les administró oralmente hasta 33 veces la dosis habitual en humano, demostraron la ausencia de efectos adversos sobre la fertilidad.

El porcentaje de linfocitos encontrado en los cuyes machos no tratados y tratados con norfloxacin al 1% no difieren entre si, pero, en las hembras que se encontraban infectadas con la *Salmonella* ssp., los linfocitos se incrementaron hasta un 70%, lo que se atribuye a lo señalado por DUKES (1966), quien menciona que el incremento de linfocitos, se debe a la existencia de un proceso infeccioso causado por una bacteria, y coincidiendo con lo mencionado por CHAUCA (1997), quien describe valores normales de 57,6% de linfocitos, en

cuyes de 21 días de edad. Por consiguiente, los valores de linfocitos encontrados fueron de 43% en las hembras tratadas con norfloxacin al 1%, demostrando el efecto del tratamiento con norfloxacin al 1% frente a la *Salmonella* ssp.

VI. CONCLUSIONES

- ❖ La norfloxacin en concentraciones de 1%, posee un efecto antibacteriano, in vitro, similar a los demás tratamientos frente a la *Salmonella* sp.
- ❖ Los cuyes tratados con norfloxacin en concentraciones de 1%, respondieron al tratamiento, demostrando el efecto bactericida in Situ.

VII. RECOMENDACIONES

- ❖ Incentivar y apoyar los trabajos de investigación en cuyes, por las potencialidades que presenta esta especie, tanto en el ámbito nutricional como en el ámbito económico.

- ❖ Realizar investigaciones sobre la biotoxicidad de la norfloxacin (principio activo) en cuyes.

- ❖ Proponer la incorporación de la norfloxacin (principio activo), como una alternativa de tratamiento para la salmonella (*Salmonella* spp.) en cuyes, debido a su bajo costo, fácil acceso y por su eficacia.

VIII. ABSTRACT

The experiment was realized by the aim to quantify the resistance, *In vitro*, of *Salmonella* ssp., opposite to the use of the norfloxacin, determining the concentration of norfloxacin therapeutic in the treatment of *Salmonella* ssp. in cuges. Discs of sensibility of norfloxacin were compared with cloranfenicol, oxitetraciclina and dihidroestreptomicina, 4 treatments, 9 repetitions for the phase I, and discs of sensibility to concentrations of 1, 5, 10, 15 and 20 % norfloxacin, 5 treatments, 6 repetitions for the phase II; distributed under a DCA. For the phase the III, were in use 18 cuges improved with 21 days of age between males and females, distributed in 1 treatment, 3 repetitions. For the phase I, the treatments presented significant differences ($P < 0,05$), being observed that the norfloxacin presented 28,533mm of diameter of halo of inhibition opposite to the *Salmonella* ssp., being superior to the treatments used for this phase. In the phase the II, the treatments did not significant differences ($P > 0,05$), being demonstrated that the norfloxacin in concentrations of 1 % presents 28,833mm of diameter of halo of inhibition, supporting his bactericidal effect on the *Salmonella* ssp. In the phase the III, the hematologic analyses realized to the cuges infected with *Salmonella* ssp. treated with norfloxacin al 1%, gave proved the decrease of the lymphocytes from 70 to 43 %, being demonstrated the effect, *in situ*, of the norfloxacin in the infected cuges.

IX. BIBLIOGRAFÍA

AVILES, K. 2007. Los esteroides sexuales fijan la capacidad inmune. Universidad Nacional Autónoma de México. [En línea]: (<http://www.intramed.net>, revisado el 09 de Marzo del 2008).

AZPARREN, A. 1997. Fluoroquinolona. Boletín de información terapéutica de Navarra. [En línea]: (<http://www.cfnavarra.es/>, revisado el 07 de Septiembre del 2007).

CHAUCA, L. 1997. Producción de cuyes (*Cavia porcellus*). Estudio FAO producción y sanidad animal 138. Lima, Perú [En línea]: (<http://www.fao.org/>, revisado el 08 de Septiembre del 2007).

CORDIÉS, L.; MACHADO, L. y HAMILTON, M. 1998. Quinolonas y terapia antimicrobiana. Acta médica. [En línea]: (<http://bvs.sld.cu/>, revisado el 05 de Abril del 2007).

DE GARMENDIA, M.; SELGARD, S. y ALEZONES, F. 2000. Salmonelosis en animales de laboratorio. Revista técnica. [En línea]: (<http://www.cemiap.gov.ve>, revisado el 09 de Marzo del 2008).

DUKES, H. 1966. Fisiología de los animales domésticos. Trad. por Francisco J. Castejón Calderón. 2 ed. La Habana, Cuba. p. 40-42.

ENRIQUEZ, M y ROJAS, F. 2004. Normas Generales para la Crianza de cuyes. Ministerio de agricultura Dirección Regional de Agricultura Junín. Dirección de promoción agraria coordinación de crianzas. Junín - Perú. [En línea]: (<http://www.agrojunin.gob.pe/>, revisado el 07 de Septiembre del 2007).

GANTZ, N.; PANKEY, G. y PONTE, C. 1995. Uso eficaz de las quinolonas. EE.UU. [En línea]: (<http://www.drscope.com/>, revisado el 05 de Agosto del 2007).

HOLMES, B.; BROGDEN, R. y RICHARDS, D. (2002). Norfloxacin, reseña sobre su actividad antibacteriana, propiedades farmacocinéticas y usos terapéuticos. [En línea]: (<http://www.bago.com/>, revisado el 17 de Julio de 2007).

LABORATORIO MERCK SHARP y DOHME DE MÉXICO, S.A. de CV. 2007.

Noroxin (Tabletas). AMIIF Investigación para la vida. México, D.F. [En línea]: (<http://www.facmed.unam.mx/>, revisado el 17 de Julio del 2007).

LABORATORIO MERCK QUIMICA ARGENTINA. 2007. Memento NF.

Norfloxacin. [En línea]: (<http://www.merck.com.ar/>, revisado el 18 de Diciembre del 2007).

LABORATORIO QUIMICA y FARMACIA S.A. 2007. Difoxacil (f.f. Tabletas). [En

línea]: (<http://www.quifa.com.mx/>, revisado el 24 de Abril del 2007).

PERUCUY. 2005. Manuales II: Crianza de cuyes. [En línea]:

(<http://www.perucuy.com/>, revisado el 09 de Marzo del 2008).

PORTAL AGRARIO. 2007. Realidad y problemática del sector pecuario: Cuyes.

[En línea]: (<http://www.portalagrario.gob.pe/>, revisado el 09 de Marzo del 2008).

RICO, E. y RIVAS, C. 2003. Manual sobre el manejo de cuyes. Benson Agriculture

and Food Institute Provo - EE.UU. [En línea]: (<http://benson.byu.edu/>, revisado el 14 de Diciembre del 2005).

SACSAQUISPE, R. y VELÁSQUEZ, J. 2002. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Instituto Nacional de Salud. Serie de Normas Técnicas N° 30. Lima, Perú. 68 p. En línea]: (<http://www.minsa.gob.pe/>, revisado el 18 de Diciembre del 2007).

SARAVIA, J. 2007. Salmonelosis. Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. En línea]: (<http://www.fepafem.org.ve/>, revisado el 14 de Diciembre del 2007).

VACAREZZA, M. 2007. Quinolonas. [En línea]: (<http://www.infecto.edu.uy/>, revisado el 17 de Julio del 2007).

WIKIPEDIA. 2007. Salmonella typhimurium. Enciclopedia libre. [En línea]: (<http://es.wikipedia.org/> , revisado el 14 de Agosto del 2007).

X. ANEXO

Anexo 1. Análisis hematológico en cuyes sanos, con 21 días de edad.

Componentes de la sangre	
Glóbulos rojos (millones por mm ³)	5 357
Glóbulos blancos (miles por mm ³)	4 840
Hemoglobina (g por 100 ml)	14,3
Hematocritos (%)	42,8
Neutrófilos maduros (%)	30,5
Neutrófilos inmaduros (%)	7,6
Eosinófilos (%)	1,5
Basófilos (%)	-
Monocitos (%)	3,6
Linfocitos (%)	57,6

Fuente: CHAUCA (1997)

Anexo 2. Análisis de varianza de los tratamientos con diferentes medicamentos mediante la evaluación del halo de inhibición (mm).

FV	GL	SC	CM	Fc	Pr > F
Tratamiento	3	4749.563	1283.187	87.71	< .0001
Error	32	577.604	18.050		
TOTAL	35	5327.167			

$\alpha = 0,05$

Anexo 3. Análisis de varianza de los tratamientos con diferentes concentraciones de norfloxacin a la evaluación del halo de inhibición (mm).

FV	GL	SC	CM	Fc	Pr > F
Tratamiento	4	34,200	8,55	0,17	0,9527
Error	25	1272,042	50,881		
TOTAL	29	1306,242			

$\alpha = 0,05$

Anexo 4. Antibióticos y diámetros críticos de halo de inhibición (mm) para enterobacterias.

Antibacteriano	Contenido del disco	Diámetro de halo de inhibición (mm)		
		R	I	S
PENICILINAS				
Ampicilinas	10 ug	≤ 13	14-16	≥ 17
CEFALOSPORINAS				
Cefalotina	30 ug	≤ 14	15-17	≥ 18
Cefuroxina axetil (oral)	30 ug	≤ 14	15-22	≥ 23
Cefuroxina sodium (parenteral)	30 ug	≤ 14	15-17	≥ 18
Cefoxilina	30 ug	≤ 14	15-17	≥ 18
Cefotaxina	30 ug	≤ 14	15-22	≥ 23
Ceftriaxona	30 ug	≤ 13	14-20	≥ 21
Ceftazidina	30 ug	≤ 14	15-17	≥ 18
Cefixina	5 ug	≤ 15	16-18	≥ 19
Cefpirome	30 ug	≤ 14	15-17	≥ 18
Cefepime	30 ug	≤ 14	15-17	≥ 18
βLACTAMICO/INHIBIDOR DE BETALACTAMASA				
Ampicilina/Sulbactam	10/10 ug	≤ 11	12-14	≥ 15
Amoxicilina/Ácido clavulánico	20/10 ug	≤ 13	14-17	≥ 18
Cefoperazona/Sulbactam	75/30 ug	≤ 15	16-20	≥ 21
MENOBACTAMS				
Aztreonam	30 ug	≤ 15	16-21	≥ 22
CARBAPENEMS				
Imipenem	10 ug	≤ 13	14-15	≥ 16
Meropenem	10 ug	≤ 13	14-15	≥ 16
AMINOGLUCOSIDOS				
Gentamicina	10 ug	≤ 12	13-14	≥ 15
Amikacina	30 ug	≤ 14	15-16	≥ 17
QUINOLONAS				
Ácido nalidixico	30 ug	≤ 13	14-18	≥ 19
Norfloxacin	10 ug	≤ 12	13-16	≥ 17
Ciprofloxacina	5 ug	≤ 15	16-20	≥ 21
Ofloxacina	5 ug	≤ 12	13-15	≥ 16
TETRACICLINAS				
Tetraciclina	30 ug	≤ 14	15-18	≥ 19
OTROS				
Cloramfenicol	30 ug	≤ 12	13-17	≥ 18
Trimetoprim/sulfametoxazol	1,25/23,75 ug	≤ 10	11-15	≥ 16

Fuente: SACSAQUISPE y VELÁSQUEZ (2002)

R=resistente; I=intermedio; S=sensible

Anexo 5. Halos de inhibición aceptables según las normas de NCCLS (Comité Americano de Estandarización de Laboratorios Clínicos) para los antibiogramas de difusión.

Antibiótico/carga del disco (ug)	Halos de inhibición (mm)		
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Amicacina	19-26	20-26	18-26
Amoxicilina-clavulánico/20/10	19-25	28-36	NA
Ampicilina/10	16-22	27-35	NA
Cefazolina/30	23-29	29-35	NA
Cefataxima/30	29-35	25-31	18-22
Ceftazidima/30	25-35	16-20	22-29
Cefuroxima/30	20-26	27-35	NA
Cloranfenicol/30	21-27	19-26	NA
Ciprofloxacina/5	30-40	22-30	25-33
Clindamicina/2	NA	24-30	NA
Doxiciclina/30	18-24	23-29	NA
Eritromicina/15	NA	22-30	NA
Gentamicina/10	19-26	19-27	16-21
Imipenem/10	26-32	NA	20-28
Ácido nalidíxico/30	22-28	NA	NA
Nitrofurantoína/300	20-25	18-22	NA
Norfloxacina/10	28-35	17-28	22-29
Oxacilina/1	NA	18-24	NA
Penicilina G/10	NA	26-37	NA
Piperacilina/100	24-30	NA	25-33
Tobramicina/100	18-26	19-29	19-25
Trimetoprim/sulfametoxazol/ 1,25/23,75	24-32	24-32	NA
Vancomicina/30	NA	15-19	NA

Fuente: SACSQUISPE y VELÁSQUEZ (2002)

NA=No aplicable